

**Soft gelatin capsules resistant to gastric fluid, and process for the production thereof**

**Patent number:** DE3222476  
**Publication date:** 1983-12-15  
**Inventor:** PINS HEINRICH DR (DE); SCHMITZ CHRISTIANE (DE)  
**Applicant:** WARNER LAMBERT CO (US)  
**Classification:**  
- **international:** A61K9/48; A61K9/48; (IPC1-7): A61K9/48; A61K9/58  
- **european:** A61K9/48B; A61K9/48Z  
**Application number:** DE19823222476 19820615  
**Priority number(s):** DE19823222476 19820615

[Report a data error here](#)

**Abstract of DE3222476**

Soft gelatin capsules which are resistant to gastric fluid and whose walls consist of a conventional gelatin composition and contain polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate or a vinyl acetate/crotonic acid copolymer and/or an alkali metal, ammonium or amine salt thereof are described. These soft gelatin capsules pass through the stomach in a satisfactory state and reliably release their contents in the intestine within a predetermined time.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 32 22 476 A 1

⑯ Int. Cl. 3:  
A 61 K 9/48  
A 61 K 9/58

Natio's prior Art

6

⑯ Aktenzeichen: P 32 22 476.1  
⑯ Anmeldetag: 15. 6. 82  
⑯ Offenlegungstag: 15. 12. 83

⑯ Anmelder:  
Warner-Lambert Co., 07950 Morris Plains, N.J., US

⑯ Vertreter:  
Henkel, G., Dr.phil., 8000 München; Pfenning, J.,  
Dipl.-Ing., 1000 Berlin; Feiler, L., Dr.rer.nat.; Hänsel,  
W., Dipl.-Ing., 8000 München; Meinig, K.,  
Dipl.-Phys.; Butenschön, A., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.,  
Pat.-Anw., 1000 Berlin

⑯ Erfinder:  
Pins, Heinrich, Dr., 6930 Eberbach, DE; Schmitz,  
Christiane, 7150 Backnang, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Magensaftresistente Weichgelatinekapseln und Verfahren zu ihrer Herstellung

Beschrieben werden magensaftresistente Weichgelatine-  
kapseln, deren Wandung aus einer üblichen Gelatinemasse  
besteht und die in ihrer Wandung Polyvinylacetatphthalat,  
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder ein Vinylacetat/  
Crotonsäure-Copolymeres und/oder ein Alkalimetall-, Ammo-  
nium- oder Aminsalz hiervon enthalten. Diese Weichgelatine-  
kapseln überstehen die Magenpassage in einwandfreiem  
Zustand und geben im Darm ihren Inhalt innerhalb vorgegebe-  
ner Zeit zuverlässig ab. (32 22 476)

DE 32 22 476 A 1

DE 32 22 476 A 1

1

5

PATENTANSPRÜCHE

1. Magensaftresistente Weichgelatinekapseln, deren  
Wandung aus einer üblichen Gelatinemasse und einem  
Polymeren in Form der freien Säure oder als Salz  
besteht, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wan-  
dung Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethyl-  
cellulosephthalat oder ein Vinylacetat/Crotonsäure-  
Copolymeres und/oder ein Alkalimetall-, Ammonium-  
oder Aminsalz hiervon enthalten ist.
2. Weichgelatinekapseln nach Anspruch 1, dadurch ge-  
kennzeichnet, daß in der Wandung 5 bis 20 %, vor-  
zugsweise 5 bis 15 %, bezogen auf die getrocknete  
Wandung, Polymeres in Form der freien Säure oder  
als Salz enthalten sind.
3. Weichgelatinekapseln nach Anspruch 1 oder 2, da-  
durch gekennzeichnet, daß sie oberflächlich mit  
einem Aldehydvernetzungsmittel, insbesondere mit  
Glutaraldehyd oder Formaldehyd, oder mit 1-Ethyl-  
3-[2-morpholinyl-(4)-ethyl]-carbodiimid-metho-p-  
toluolsulfonat, vernetzt sind.
4. Verfahren zur Herstellung magensaftresistenter  
Weichgelatinekapseln aus üblichen Gelatinemassen  
mit einem Gehalt an einem Polymeren in Form der  
freien Säure oder eines Salzes hiervon und ober-  
flächliche Vernetzung der Kapselwandung mit einem  
Vernetzungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man

1 der Gelatinemasse Polyvinylacetatphthalat, Hydroxy-  
propylmethylcellulosephthalat oder ein Vinylacetat/-  
Crotonsäure-Copolymeres und/oder ein Alkalimetall-,  
Ammonium- oder Aminsatz hiervon einverleibt.

5 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
daß man der Gelatinemasse eine wäßrige Suspension  
von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat in Form  
der freien Säure einverleibt.

10 6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
daß man der Gelatinemasse eine Lösung von Poly-  
vinylacetatphthalat in Form der freien Säure ein-  
verleibt.

15 7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
daß man der Gelatinemasse eine wäßrige Lösung des  
Ammoniumsalzes von Polyvinylacetatphthalat oder  
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat einverleibt.

20 8. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
daß man der Gelatinemasse eine Lösung des Tri-  
ethanolaminsalzes eines Vinylacetat/Crotonsäure-  
Copolymeren einverleibt.

25 9. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
daß man der Gelatinemasse, bezogen auf die ge-  
trocknete Kapselwandung, 5 bis 20 % Polymeres in  
Form der freien Säure oder als Salz einverleibt.

30 10. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
daß man die Kapselwandung mit einem Aldehydver-  
netzungsmittel, insbesondere Glutaraldehyd oder  
Formaldehyd, oder mit 1-Ethyl-3-[2-morpholinyl-  
35 (4)-ethyl]-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat,  
vernetzt.

1 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kapselwandung mit einer 0,1- bis 0,5%igen gegebenenfalls alkoholhaltigen, wäßrigen Vernetzungsmittellösung vernetzt.

5

10

15

20

25

30

35

3222476

Henkel, Kern, Feiler & Hänel

Patentanwälte

Registered Representatives  
before the  
European Patent Office

Möhstraße 37  
D-8000 München 80

Tel.: 089/98 2085-87  
Telex: 0529 802 hnkl d  
Telegramme: ellipsoid

CAP/Dr. F/ab

15. Juni 1982

Warner-Lambert Company  
Morris Plains, New Jersey, USA

---

Magensaftresistente Weichgelatinekapseln und  
Verfahren zu ihrer Herstellung

---

"Magensaftresistente Weichgelatinekapsel  
und Verfahren zu ihrer Herstellung"

10 Die Notwendigkeit magensaftresistenter Darreichungsformen ist unbestritten. Arzneilich wirksame Substanzen können durch das saure Milieu des Magens zerstört werden; auch besteht die Möglichkeit, daß die Schleimhäute des Magens durch das Arzneimittel derart gereizt werden, daß dem Patienten dadurch Schmerzen entstehen.

15 Manche Arzneimittel haben ihren Wirkungsort im Intestinum wie z.B. Anthelmintica, Antiseptika oder Enzyme. Es ist Aufgabe der Dosisform, solche Arzneistoffe unbeschädigt an den Ort der Bestimmung gelangen zu lassen. Alle diese Gründe rechtfertigen die Herstellung sicherer magensaftresistenter Darreichungsformen.

20 Für das Gebiet pharmazeutisch verwendeter Gelatinekapseln, insbesondere Weichgelatinekapseln, ist seit langem die Behandlung dieser Kapseln mit Aldehyden, insbesondere mit Formaldehyd, zur Erzielung von Magensaftresistenz bekannt. Diese Verfahren der oberflächlichen Vernetzung der Gelatinehülle zur unlöslichmachung im sauren pH haben jedoch gravierende Nachteile.

25 Der Grad der Vernetzung ist nicht steuerbar, und Gelatinen unterschiedlicher Herkunft reagieren in absolut verschiedener Weise. Durch längere Lagerzeit tritt eine sogenannte "Nachhärtung" oder festere Vernetzung auf, die dazu führt, daß sich die Kapseln weder im

## 26.

1 sauren Milieu des Magens noch im alkalischen Milieu  
des Darmes in angemessener Zeit lösen. Auf diese Wei-  
se kann es vorkommen, daß der applizierte Wirkstoff  
überhaupt nicht freigesetzt wird und dadurch seine  
5 Wirkung nicht entfalten kann. Die Behandlung von Ge-  
latinekapseln nach obigem Verfahren wird deshalb mehr  
und mehr verlassen.

10 Erwähnt sei, daß neuere Arzneibücher, z.B. Pharm. Eur.  
II, die den Weichgelatinekapseln eine eigene Mono-  
graphie widmet, als Testlösung für die Prüfung im  
künstlichen Darmsaft eine Flüssigkeit, die auf pH 6,8  
eingestellt ist und im Gegensatz zu früheren Test-  
lösungen anderer Pharmakopöen kein Pankreatin mehr  
15 enthält, vorschlagen. Infolge Fehlens des Enzyms  
Pankreatin können sich mit Aldehyden vernetzte Kapseln  
in einem solchen künstlichen Darmsaft überhaupt nicht  
mehr lösen.

20 Eine andere Möglichkeit, zu magensaftresistenten Kap-  
seln zu kommen, besteht in dem sogenannten Lackier-  
oder Coating-Verfahren. Polymere, die sich unterhalb  
eines pH-Werts von 5 - 5,5 nicht lösen, werden in  
organischen Lösungsmitteln gelöst und schichtenweise  
25 so lange aufgetragen, bis eine genügende Schichtdicke  
erreicht ist, die dem Magensaft mindestens 2 h wider-  
steht. Die Lackschicht muß sich nach spätestens 1 h  
bei einem pH-Wert von 6,8 gelöst und gleichzeitig  
den Kapselinhalt freigegeben haben.

30 Für diesen Zweck geeignete Polymere sind z.B.  
Celluloseacetatphthalat (CAP)  
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP).

35 Diese Polymere gelangen als Lösungen in Lösungsmitteln,

5. g.

1 in Mischung verwendet werden. Dabei liegen die Konzentrationen an Polymerem bis zu 80 %, bezogen auf die getrocknete Hülle.

5 Auf Weichgelatinekapseln angewendet, die eine bis 5fach dickere Kapselwand aufweisen als die gemäß den genannten Literaturstellen erhaltenen Hartgelatinekapseln bedeutet dies wegen des hohen Preises der Polymeren eine nicht vertretbare Verteuerung der Kapseln, wenn eine solche Wand bis zu 80 % Polymeres enthalten soll. Es ist zudem bekannt, daß Kapseln mit größeren Anteilen an Polymerem zur Versprödung neigen, leicht zerbrechen und damit unbeabsichtigt ihren Inhalt freigeben. Bei Kapseln mit dickerer Wandung und höheren Anteilen an Polymerem wird weiterhin beobachtet, daß die Quellung von Gelatine und Polymerem bei der Magensaftprüfung so unterschiedlich ist, daß die Kapselwand allein aufgrund dieser Tatsache vor Ablauf von 2 h aufreißt und den Kapselinhalt freigibt.

20 Damit scheidet für die speziellen Belange der Weichgelatinekapsel die Einarbeitung größerer Mengen an Polymeren in die Kapselwand ebenfalls aus.

25 Aufgabe der Erfindung ist es, ohne apparativen Mehraufwand preiswert nicht mit den geschilderten Nachteilen behaftete Weichgelatinekapseln, die gleichzeitig den Forderungen moderner Pharmakopöen entsprechen, herzustellen.

30 Die British Pharmacopoeia 1980 wie auch die European Pharmacopoeia, Second Edition, 1980, verlangen für magensaftresistente Kapseln eine 2-stündige Resistenz bei 36 - 38°C im künstlichen Magensaft, der aus 0,1 n HCl besteht. Bei anschließender Prüfung im künstlichen Darmsaft bei 36 - 38°C müssen die Kapseln

8. 10.

1 ihren Inhalt innerhalb einer Stunde freigegeben haben.

Die Testflüssigkeit gemäß Eur. Ph. 2. Ausgabe hat folgende Zusammensetzung:

5 77,3 ml 0,2 M Dinatriumhydrogenphosphat  
22,7 ml 0,1 M Zitronensäurelösung.

Die Testflüssigkeit der B.P. 1980 hat die folgende Zusammensetzung:

10 28,80 g Dinatriumhydrogenphosphat  
11,45 g Kaliumdihydrogenphosphat  
Wasser zu 1000 ml.

15 Wie man sieht, enthalten die vorgenannten Testlösungen kein Pepsin im künstlichen Magensaft und kein Pankreatin im künstlichen Darmsaft.

20 Da einige Arzneibücher, z.B. die USP XX, jedoch einen künstlichen Magensaft vorschreiben, der Salzsäure und Pepsin enthält, muß man für die in Frage stehende Erfindung davon ausgehen, daß eine Kapsel geschaffen wird, die den Erfordernissen eines künstlichen Magensaftes mit und ohne Pepsin gerecht wird, sich jedoch auch in künstlichem Darmsaft bei pH 6,8 ohne Pankreatin in vorgegebener Zeit löst.

25  
30  
35 Die Erfindung geht davon aus, Weichgelatinekapseln in herkömmlicher Weise aus Gelatinemassen an sich bekannter Zusammensetzung herzustellen und in die Gelatinehülle zusätzlich Substanzen, die bis zu einem pH von 6 in wässrigen Medien unlöslich sind, sich oberhalb dieses pH aber sehr schnell lösen, einzuarbeiten. Dabei darf die Gelatine der Kapselwand bis pH 6 ebenfalls nicht gelöst werden, damit der Kapselinhalt im sauren pH-Bereich geschützt bleibt.

## 7. 11.

1 Die bereits erwähnten Polymeren eignen sich, wie aus-  
geführt, zur Lösung dieser Aufgabe nur bedingt. Vor  
allem ist die einzubringende Menge so erheblich, daß  
die Herstellung derartig abgewandelter Kapseln nicht  
mehr wirtschaftlich ist. Bis zu einem Gehalt von 15 %  
5 Polymerem, berechnet auf die getrocknete Hülle, ist  
keine ausreichende Magensaftresistenz erreichbar. Es  
wurde jedoch gefunden, daß bei der Verarbeitung der  
10 Polymeren in Form ihrer Alkali- oder Ammoniumsalze  
selbst bei Gehalten von 5 - 15 %, bezogen auf die ge-  
trocknete Hülle, dann Magensaftresistenz erreicht  
wird, wenn es gelingt, im sauren Milieu der Prüf-  
flüssigkeit die Zeit zu überbrücken, die zur Freisetzung  
15 der freien Säure des Polymeren aus dem einge-  
setzten Alkali- oder Ammoniumsalz notwendig ist.

Die Umwandlung von Salz in freie Säure läßt sich am  
Opakwerden der bis dahin klaren Kapselwand beobachten.  
20 Die Alkali- und Ammoniumsalze der Polymeren werden mit  
unterschiedlicher Geschwindigkeit in saurem Milieu in  
die freien Säuren zurückverwandelt. Als besonders ge-  
eignet wegen ihrer schnellen Umwandlung haben sich  
25 Polyvinylacetatphthalate (PVAP) erwiesen. Hierbei  
handelt es sich vorzugsweise um einen aus Polyvinyl-  
acetat mit einem Molekulargewicht von 25 000 - 40 000  
hergestellten, partiell veresterten Polyvinylalkohol,  
in dem die Hydroxylgruppen teils einseitig mit Phthal-  
säure verestert, teils acetyliert sind.

30 Der Phthaloylgehalt bevorzugter PVAPe beträgt 60 - 70 %,  
deren Acetylgehalt 1,6 - 6,0 %.

35 Ein Gehalt der Kapselwand von Weichgelatinekapseln an  
PVAP von 10 - 15 % führt zu Kapseln, die nahezu magen-  
saftresistent sind. Die Öffnungszeiten im künstlichen

8. 12.

1 Magensaft liegen zwischen 40 und 70 min. Eine gewisse Schädigung der Wand im Sinn von Erweichen und Eindellungen wird gleich zu Beginn der Magensaftprüfung beobachtet.

5 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bei der Behandlung PVAP enthaltender Kapseln Vernetzungsmittel, wie z.B. Glutardialdehyd in Konzentrationen, die üblicherweise zur Ausbildung einer magensaftresistenten Gelatine-Kapselwand nicht ausreichen, einen ausreichend langen Schutz der Kapselhülle vor dem sauren Milieu des Magensaftes gewähren, bis sich beim Polymeren die Umsetzung des Salzes in die freie Säure vollzogen hat.

10

15 Unter Beachtung dieser Verfahrensweise gelingt es leicht, in bekannter Weise Weichgelatinekapseln herzustellen, die 2 h magensaftresistent sind. In künstlichem Darmsaft erfolgt die Auflösung der Kapselwand innerhalb 10 - 20 min, wobei die Polymer-Anteile so schnell herausgelöst werden, daß die Kapselhülle auseinanderbricht und den Kapselinhalt freigibt. Eine Zugabe von Pankreatin zur Prüfflüssigkeit ist nicht mehr erforderlich, womit eine Übereinstimmung mit den vorher zitierten Pharmakopöen gegeben ist.

20

25

30 Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß das am Beispiel PVAP-enthaltender Weichgelatinekapseln beobachtete Phänomen nicht auf diese Substanz beschränkt ist. Auch HPMCP in Form seiner Alkali- oder Ammoniumsalze kann in Mengen von 5 - 15 %, bezogen auf die getrocknete Kapselhülle, bei nachfolgender Behandlung der Kapseln mit an sich zu geringen Mengen Vernetzungsmittel zu magensaftresistenten Kapseln führen, die sich innerhalb von 5 - 30 min in künstlichem Darmsaft lösen. Das gleiche gilt für Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymere, insbesondere solche mit einem Verhältnis Vinylacetat- zu Crotonsäureeinheiten von 9:1.

35

8. 13.

1 Bisher war es erforderlich, die Gelatinekapseln durch  
5 Vernetzung einer Härtung zu unterwerfen, um die gewünschte Magensaftresistenz zu erreichen. Die Ver-  
netzung erfolgte bisher mit 1,0- bis 1,5%igen Ver-  
netzungsmittellösungen. Hierbei erfolgt jedoch oft-  
10 mals eine so starke Vernetzung, daß eine Lösung der Kapselwandung mit pankreatinfreiem Darmsaft nicht oder kaum mehr möglich ist. Erfindungsgemäß können nun alle  
15 bekannten Vernetzungsmittel in schwächeren Konzentrationen (d.h. in Form bis zu höchstens 1%igen Lösungen) als bisher notwendig für eine magensaftresistente Ver-  
netzung eingesetzt werden. Darüber hinaus eignen sich aus der Klasse der Carbodiimide, wie z.B. 1-Ethyl-3-[2-morpholinyl-(4)-ethyl]-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat. Die Vernetzung erfolgt erfindungsgemäß mit gegebenenfalls alkoholhaltigen wäßrigen Lösungen der Vernetzungsmittel. Andererseits kann das Vernetzungsmittel aber auch bereits in der Gelatinemasse enthalten sein.

20 Es ist bekannt, daß die Alkali- bzw. Ammoniumsalze der  
25 Polymere manchmal einen negativen Einfluß auf den Kapselinhalt in der Weise haben können, daß es durch eine gewisse Alkalisierung zu unerwünschten Reaktionen kommen kann. So wird z.B. bei Anwesenheit des  
30 Ammoniumsalzes von HPMCP in der Hülle der Eisensalze enthaltende Inhalt der Kapsel durch Bildung basischer Eisensalze dunkelgefärbt. Zur Vermeidung dieser unerwünschten Wechselwirkung kann das Ammoniumsalz des HPMCP durch das freie, in Wasser und Säuren nicht lösliche HPMCP substituiert werden. Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich wäßrige Suspensionen des HPMCP, ohne in üblicher Weise mit der Gelatinemasse aufgeschmolzen zu werden, der Gelatineschmelze zufügen las-

10-14.

1 sen. Ebenso überraschend ist, daß die dabei entstehende Gelatinelösung transparent bleibt und zu farblos transparenten Kapseln führt.

5 In geeigneten Lösungsmitteln lösliche Polymere, insbesondere PVAP, in Form der freien Säure können als Lösungen der in üblicher Weise hergestellten Gelatinemasse zugesetzt werden. Als Lösungsmittel eignen sich Substanzen, die auch als Weichmacher für Gelatinekapseln einzusetzen sind, z.B. Propylenglykol oder Mischungen solcher Substanzen untereinander.

Es wurde gefunden, daß auf diese Weise hergestellte Kapseln, die 5 - 20 % Polymere, berechnet auf die trockene Hülle, enthalten, bis zu 2 h in künstlichem Magensaft resistent sind. Die Resistenz ist abhängig vom Kapselinhalt und damit von der Reaktion des Inhaltes auf die Kapselwand und auf die Kapselnaht.

20 Die Kapselwandungen der erfindungsgemäßen Weichgelatinekapseln können übliche Weichmacher, wie Glycerin, Propylenglykol, Sorbit, Sorbit mit Sorbitanen, Mannit, 1,3-Butandiol u.dgl. enthalten. Sie können wahlweise ungefärbt oder mit Farbstoffen und/oder opazifizierenden Mitteln versetzt sein.

30 Die erfindungsgemäßen Weichgelatinekapseln besitzen ein besseres Aussehen als lackierte oder beschichtete Kapseln, sie sind flexibler, neigen nicht zur Ver- sprödung und sind wenig empfindlich gegen Druck und Stoß. Durch mechanische Belastung kommt es zu keiner Rissebildung, die die Magensaftresistenz gefährden könnte. Sie spalten auch keine geruchsbildenden Stoffe wie z.B. Essigsäure ab.

17.15

10 Diese erfindungsgemäßen Weichgelatinekapseln entsprechen den Anforderungen der modernen Pharmakopöen.

15 Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

20 Beispiel 1

10 Es wird zunächst eine wäßrig-ammoniakalische Polyvinylacetatphthalat(PVAP)-Lösung folgender Zusammensetzung hergestellt:

15	PVAP	35 kg
	Wasser	56 kg
15	Ammoniak (25%ig)	9 kg
		<hr/>
		100 kg

20 1a) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

25	Gelatine	32,6 kg
	Glycerin	7,3 kg
	handelsüblicher Weichmacher auf der Basis eines Stärkehydrolysts	7,0 kg
25	Wasser	14,1 kg

30 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 15,0 kg der 35%igen PVAP-Lösung eingerührt.

30 1b) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

35	Gelatine	32,6 kg
	Glycerin	14,3 kg
	Wasser	14,1 kg

35 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 23,5 kg der 35%igen PVAP-Lösung eingerührt.

12. 16.

1 Aus den so erhaltenen Gelatinemassen werden Weich-gelatinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

5 Zu 1a): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Glutardialdehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,5 % beträgt.

10 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von 7 - 17 min im künstlichen Darmsaft.

15 Zu 1b): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Formaldehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,28 % beträgt.

In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von 5 - 14 min im künstlichen Darmsaft.

20

Beispiel 2

25 Es wird zunächst eine wäßrig-ammoniakalische Lösung von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) folgender Zusammensetzung hergestellt:

HPMCP	35 kg
Wasser	58 kg
Ammoniak (25%ig)	7 kg
	100 kg

30

2a) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

Gelatine	29,3 kg
Glycerin	9,5 kg
1,2-Propandiol	6,7 kg
Wasser	17,0 kg

25.17.

1

In die geschmolzene Gelatinemasse werden 10,4 kg der 35%igen HPMCP-Lösung eingerührt.

5

2b) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

10

Gelatine	29,3 kg
Glycerin	16,2 kg
Titandioxid	0,47 kg
Gelber Farbstoff	0,08 kg
Wasser	17,0 kg

In die geschmolzene Gelatinemasse werden 22,8 kg der 35%igen HPMCP-Lösung eingerührt.

15

Aus den so erhaltenen Gelatinemassen werden Weichgelatinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

20

Zu 2a): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Glutardialdehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,18 % beträgt.

25

In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von 5 - 12 min im künstlichen Darmsaft.

30

Zu 2b): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Formaldehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,3 % beträgt.

In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von 6 - 14 min im künstlichen Darmsaft.

14.18

1 Beispiel 3

In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

5	Gelatine	26,9 kg
	Glycerin	14,9 kg
	Wasser	17,6 kg

10 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 10,6 kg einer 30%igen wäßrigen Suspension von HPMC eingerührt.

10 Aus der so erhaltenen Gelatinemasse werden Weichgela-  
tinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

15 Zu 3): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Formaldehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,28% beträgt.

20 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resi-  
stent. Sie lösen sich innerhalb von 4 bis 12 min im künstlichen Darmsaft.

25 Beispiel 4

Es wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

Gelatine	29,7 kg
Wasser	31,1 kg

30 5,1 kg PVAP werden in 14,1 kg 1,2-Propylenglykol ge-  
löst. Diese Lösung wird in die geschmolzene Gelatine-  
masse eingerührt.

Aus der so erhaltenen Gelatinemasse werden Weichgela-  
tinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

15. 19.

1 Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Glutardialdehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,3 % beträgt.

5 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von 7 bis 20 min im künstlichen Darmsaft.

10

15 Beispiel 5

Es wird eine wäßrig-ammoniakalische Lösung eines Copolymeren aus 9 Teilen Vinylacetat und 1 Teil Crotonsäure in folgender Zusammensetzung hergestellt:

20	Copolymeres	20 kg
	Wasser	66 kg
	Ammoniak (25%ig)	<u>14 kg</u>
		100 kg

25 In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

30	Gelatine	39,3 kg
	Glycerin	17,3 kg
	Copolymerenlösung (20%ig)	50,0 kg

Aus der erhaltenen Masse werden nach bekannten Verfahren Weichgelatinekapseln hergestellt.

35 Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Glutardialdehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung vernetzt, wobei die

16. 20.

1 Vernetzungsmittelkonzentration 0,2 % beträgt.

5 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent.  
Sie lösen sich innerhalb von 6 bis 20 min in künstli-  
chem Darmsaft.

10 Die in den Beispielen angewandten Konzentrationen an  
Vernetzungsmitteln sind nicht ausreichend zur Erlangung  
einer Magensaftresistenz bei Kapseln ohne den erfindungs-  
gemäßen Polymerenzusatz.

15

20

25

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**